

Р.Е. КАЛИНИН, И.А. СУЧКОВ, А.А. ЕГОРОВ,  
А.А. НИКИФОРОВ, Н.Д. МЖАВАНДЗЕ



## МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПЕРВИЧНЫХ ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань,  
Российская Федерация

**Цель.** Изучить параметры эндотелиальной дисфункции у диализных пациентов в различные сроки после создания постоянного сосудистого доступа.

**Материал и методы.** Открытое проспективное исследование включило 45 пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии с нативной артериовенозной фистулой для гемодиализа. При включении, через 1, 6 и 12 месяцев после операции оценивались уровни диметиларгинина, продуктов глубокого окисления белка (AOPP), уровень эндотелина-1, молекул адгезии (VCAM и ICAM), значение С-реактивного белка (СРБ), динамика ангиотензина-2, селектина (sL), супероксиддисмутазы (Cu/Zn-SOD), перекиси (Oxystat).

**Результаты.** Увеличение уровня асимметричного диметиларгинина и AOPP регистрировалось у пациентов с тромбозом артериовенозной фистулы через 1, 6 и 12 месяцев относительно значений группы с работающими фистулами ( $p < 0,01$ ). У пациентов с тромбозом артериовенозной фистулы уровень перекиси повысился через 6 и 12 месяцев по сравнению с пациентами с функционирующими фистулами ( $p < 0,01$ ). Уровень эндотелина 1 у пациентов с тромбозом артериовенозной фистулы возрос через 6 и 12 месяцев ( $p < 0,05$ ). Уровень С-реактивного белка был выше у пациентов с тромбозом через 1, 6 и 12 месяцев ( $p < 0,01$ ). В группе пациентов с работающими фистулами ICAM снизился через 6 и 12 месяцев ( $p < 0,01$ ), VCAM повысился через 1 и снизился через 6 месяцев относительно поступления ( $p < 0,01$ ). Уровень селектина sL повысился через 1, 6 и 12 месяцев у пациентов с тромбозом. Концентрация Cu/Zn-SOD у пациентов с тромбозом была ниже при поступлении и возросла через 12 месяцев ( $p < 0,01$ ). У пациентов с тромбозом уровень ангиотензина 2 был ниже по сравнению с пациентами с работающими фистулами при поступлении и возрастал через 6 и 12 месяцев ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Эндотелиальная дисфункция характерна для всех первичных диализных пациентов. Повышение маркеров дисфункции эндотелия ассоциировано с тромбозом нативной артериовенозной фистулы.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, гемодиализ, артериовенозные фистулы, тромбоз, эндотелин, окислительный стресс

**Objective.** To evaluate the markers of the endothelial dysfunction in patients on hemodialysis with native arteriovenous fistula in different terms.

**Methods.** An open prospective study included 45 subjects with end-stage chronic kidney disease of the 5th stage with a native arteriovenous fistula for hemodialysis. At baseline, 1, 6, and 12 months after the operation the levels of asymmetric dimethylarginine ADMA, advanced oxidation protein products AOPP, endothelin-1, adhesion molecules (VCAM, ICAM), C reactive protein (CRP), angiotensin-2, selectin (sL), copper zinc superoxide dismutase (Cu/Zn-SOD) and OxyStat assay.

**Results.** Increased levels of ADMA and AOPP were registered in patients with the arteriovenous fistula thrombosis after 1, 6, and 12 months as compared to the subjects with normal fistula function ( $p < 0,01$ ). Total peroxide concentration was increased after 6 and 12 months in patients with thrombosis ( $p < 0,01$ ). Endothelin 1 level was increased after 6 and 12 months in patients with fistula thrombosis ( $p < 0,05$ ). CRP level was elevated in patients with thrombosis after 1, 6, and 12 months ( $p < 0,01$ ). In subjects with normal fistula function ICAM level decreased after 6 and 12 months ( $p < 0,01$ ), VCAM level increased after 1 and decreased after 6 months as compared to baseline ( $p < 0,01$ ). Selectin sL level increased after 1, 6, and 12 months in subjects with thrombosis. Cu/Zn-SOD concentration in patients with fistula thrombosis was lower at baseline and increased at 12 months ( $p < 0,01$ ). Angiotensin 2 level in subjects with thrombosis was lower at baseline and increased after 6 and 12 months ( $p < 0,01$ ).

**Conclusions.** Endothelial dysfunction is characteristic for dialysis patients. Increased levels the endothelial dysfunction markers are associated with thrombosis of native arteriovenous fistulas.

**Keywords:** endothelial dysfunction, hemodialysis, arteriovenous fistula, thrombosis, endothelin, oxidative stress

Novosti Khirurgii. 2019 Sep-Oct; Vol 27 (5): 505-514

The articles published under CC BY NC-ND license

Markers of Endothelial Dysfunction in Primary Hemodialysis Patients

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.A. Egorov, A.A. Nikiforov, N.D. Mzhavanadze



### Научная новизна статьи

Впервые изучены параметры эндотелиальной дисфункции у диализных пациентов в различные сроки после создания постоянного сосудистого доступа. Установлено, что у всех пациентов, находящихся на программном

гемодиализе наблюдаются изменения уровня биохимических маркеров, характеризующих функцию эндотелия. Также отмечено, что повышение маркеров дисфункции эндотелия после формирования постоянного сосудистого доступа ассоциировано с тромбозом нативной артериовенозной фистулы.

#### What this paper adds

The parameters of the endothelial dysfunction in dialysis patients in different terms after the permanent vascular access placement have been studied for the first time. It has been established that in all patients on the scheduled hemodialysis changes in the level of biochemical markers characterizing endothelial function are observed. It is also noted that an increase in markers of endothelial dysfunction after the formation of constant vascular access is associated with thrombosis of the native arteriovenous fistula.

#### Введение

Количество пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) неуклонно растет с каждым годом [1, 2]. Проведение адекватного программного гемодиализа у пациента, страдающего хронической болезнью почек 5 стадии, требует хорошо функционирующего постоянного сосудистого доступа (ПСД). В настоящее время наиболее надежным и эффективным ПСД большинством исследователей считается нативная артериовенозная фистула (АВФ). Диализных пациентов можно разделить на тех, у которых ПСД функционирует удовлетворительно в течение многих лет с момента его формирования, и пациентов, у которых возникают осложнения в виде дисфункции или тромбоза [3, 4, 5]. Последнее обстоятельство приводит к необходимости проводить таким пациентам многочисленные реконструктивные вмешательства, что негативно влияет на качество жизни и несет определенные материальные затраты. Интересен тот факт, что первоначально всех пациентов оперируют одни и те же хирурги, а при проведении гемодиализа пункции выполняют одни и те же медицинские сестры. Общеклинические анализы и сопутствующие заболевания, как правило, сходны у обеих групп пациентов. Причина возникновения дисфункции/тромбоза у одних пациентов и удовлетворительно функционирующего в течение длительного времени ПСД у других требует тщательного изучения и анализа.

К настоящему времени опубликованы данные о различных механизмах влияния эндотелия на развитие и течение многих патологических процессов. Эндотелиальную дисфункцию принято считать патологическим состоянием эндотелия, заключающимся в нарушении секреторной активности различных биохимических медиаторов [6, 7, 8].

Программный гемодиализ сам по себе вызывает оксидативный стресс, приводя к внутрисосудистому воспалению, что может вызывать эндотелиальную дисфункцию [9, 10, 11]. Маркеры эндотелиальной дисфункции, на сегодняшний день, достаточно хорошо извест-

ны [12, 13, 14]. Изучение основных маркеров у диализных пациентов, на наш взгляд, может иметь большой практический интерес, так как эндотелиальная дисфункция может напрямую влиять на продолжительность функционирования постоянного сосудистого доступа.

**Цель.** Изучить параметры эндотелиальной дисфункции у диализных пациентов в различные сроки после создания постоянного сосудистого доступа.

#### Материал и методы

В открытое проспективное исследование вошли 45 пациентов с ХБП 5 стадии. В исследование включено 20 мужчин и 25 женщин, возраст колебался от 23 до 72 лет.

Критерии включения.

1. Причина возникновения ХБП 5 стадии — гломерулонефрит.

2. Все пациенты находились на гемодиализе через центральный венозный катетер до 1 месяца.

3. Всем пациентам был сформирован ПСД в виде нативной АВФ в нижней трети левого предплечья по методике Cimino-Brescia.

4. Время от момента формирования АВФ до начала программного диализа составляло от 2 до 3 недель.

5. Из сопутствующей терапии были исключены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Критерии исключения.

1. Невозможность исключить ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента из сопутствующей терапии.

2. Терминальное состояние пациента.

3. Невозможность выполнять график процедур исследования.

4. Другие варианты формирования АВФ.

Первый забор периферической венозной крови проводили в день формирования АВФ натошак, перед началом оперативного вмешательства. Второй забор осуществляли через 1 месяц, третий — через 6, четвертый — через 12 месяцев. Забор биоматериала проводился вне процедуры гемодиализа или непосредственно перед ней из кубитальной вены в утренние

часы. Далее исследовались параметры эндотелиальной дисфункции, включая уровни диметиларгинина, продуктов глубокого окисления белка (АОРР), количественное определение перекиси (Oxystat), селектина sL, эндотелина-1, С-реактивного белка (СРБ), молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM), ангиотензина 2, молекул межклеточной адгезии (ICAM), супероксиддисмутазы (Cu/Zn-SOD).

Исследование проводилось иммуноферментным методом с использованием микропланшетного фотометра StatFax 2100 (USA) и тест-систем для ИФА со стандартными коммерческими наборами.

### Статистика

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы «Microsoft Office Excel 2010» и «Statistica 10.0». Определение нормальности распределения производили с помощью критерия Шапиро-Уилка, а полученные результаты представляли в виде Me [min; max], где Me — медиана, min — мини-

мальное и max — максимальное значение. Для проверки равенства медиан нескольких выборок использовали критерий Краскела-Уоллиса. При оценке статистической значимости различий независимых выборок применяли ранговый критерий Манна-Уитни (U-тест). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

### Результаты

Из 45 пациентов удовлетворительная функция ПСД в срок 12 месяцев регистрировалась в 64% (29 пациентов) случаев. У 36% (16 пациентов) зарегистрирован тромбоз АВФ.

Полученные результаты демонстрируют статистически значимое увеличение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА) у пациентов с тромбозом при поступлении и через месяц, 6 месяцев и год относительно значений группы с работающими фистулами (таблицы 1, 2, 3 и 4).

Важно отметить, что уровень АДМА у пациентов с тромбозом через 1 месяц, 6 месяцев

Таблица 1

#### Сравнительный анализ биохимических показателей у пациентов с работающими фистулами и тромбозом нативной артериовенозной фистулы при включении в исследование (Me [min; max])

	Работающие фистулы (n=29)	Тромбоз нативной артериовенозной фистулы (n=16)
АДМА, мкмоль/л	0,32 [0,21; 0,56]	0,59 [0,32; 0,78]* p=0,00003
АОРР, мкмоль/л	74,6 [58,7; 88,7]	62,4 [54,7; 74,6]* p=0,007
Oxystat, ммоль/л	124,8 [121,7; 138,4]	169,6 [73,5; 195,1]
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,24 [0,14; 0,84]	0,35 [0,25; 0,8]* p=0,02
СРБ, нг/мл	32,9 [27,8; 48,7]	38,5 [32,4; 43,8]
VCAM, нг/мл	1257,6 [1128,4; 1346,2]	973,5 [825,6; 1115,6]* p=0,00001
ICAM, нг/мл	631,5 [371; 648,1]	875,7 [647,4; 895,4]* p=0,00001
Селектин sL, нг/мл	1212 [118; 1328,1]	1134,7 [1118,7; 1506,3]
Cu/Zn-SOD, нг/мл	434,7 [348; 486,9]	366 [286,1; 468,5]* p=0,005
Ангиотензин 2, пкг/мл	0,21 [0,15; 0,8]	0,13 [0,1; 0,25]* p=0,00015

Примечание: \* — статистически значимые изменения.

Таблица 2

#### Сравнительный анализ биохимических показателей пациентов с работающими фистулами и тромбозом нативной артериовенозной фистулы через 1 месяц (Me ([min; max]))

	Работающие фистулы (n=29)	(Тромбоз нативной артериовенозной фистулы n=16)
АДМА, мкмоль/л	0,3 [0,18; 0,48]	1,18 [0,63; 1,26]* p=0,00001
АОРР, мкмоль/л	72,8 [54,6; 88,6]	75,8 [58,9; 118,5]
Oxystat, ммоль/л	124,7 [115,8; 156,8]	118,5 [83,7; 194,5]
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,32 [0,25; 0,74]	0,47 [0,35; 0,49]* p=0,022
СРБ, нг/мл	34,2 [28,1; 58,6]	54,6 [48,1; 59,2]* p=0,00002
VCAM, нг/мл	1138,7 [1127,5; 1257,4]	983,4 [926,3; 1138,7]* p=0,00002
ICAM, нг/мл	548,1 [236,4; 748,4]	934 [748,5; 964,7]* p=0,00002
Селектин sL, нг/мл	1364,7 [1134,7; 1432]	1755 [1255; 1807,4]* p=0,00001
Cu/Zn-SOD, нг/мл	435 [341,2; 584,7]	438,4 [354,1; 568,4]
Ангиотензин 2, пкг/мл	0,33 [0,18; 0,74]	0,44 [0,18; 0,82]

Примечание: \* — статистически значимые изменения.

Таблица 3

**Сравнительный анализ биохимических показателей пациентов с работающими фистулами и тромбозом нативной артериовенозной фистулы через 6 месяцев (Me [min; max])**

	Работающие фистулы (n=29)	Тромбоз нативной артериовенозной фистулы (n=16)
АДМА, мкмоль/л	0,48 [0,18; 0,79]	1,28 [0,78; 1,88]* p=0,00007
АОРР, мкмоль/л	76,5 [54,6; 83,4]	88,7 [59,7; 126]
Oxystat, ммоль/л	138,5 [119; 168,5]	124,3 [98,4; 342,4]
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,18 [0,11; 0,58]	0,74 [0,49; 0,78]* p=0,00002
СРБ, нг/мл	38 [28,4; 58,6]	138,5 [68,4; 157,4]* p=0,000001
VCAM, нг/мл	1286,4 [1026,7; 1434,7]	1128,4 [1122,5; 1381,6]
ICAM, нг/мл	513,8 [281; 564,5]	1115,7 [987,5; 1287]* p=0,00001
Селектин sL, нг/мл	1188 [1012; 1735]	1679,8 [1357,9; 2323,2]* p=0,00001
Cu/Zn-SOD, нг/мл	536,1 [238,7; 782]	538,4 [389,1; 598,4]
Ангиотензин 2, пкг/мл	0,19 [0,14; 0,81]	0,96 [0,74; 1,21]* p=0,000001

Примечание: \* – статистически значимые изменения.

Таблица 4

**Сравнительный анализ биохимических показателей пациентов с работающими фистулами и тромбозом нативной артериовенозной фистулы через 12 месяцев (Me [min; max])**

	Работающие фистулы (n=29)	Тромбоз нативной артериовенозной фистулы (n=16)
АДМА, мкмоль/л	0,21 [0,13; 0,64]	1,11 [0,17; 1,92]* p=0,0001
АОРР, мкмоль/л	62,4 [58,4; 82,5]	118,2 [78,5; 180,4]* p=0,00007
Oxystat, ммоль/л	137,8 [98,5; 148,5]	158,4 [128,7; 621,7]* p=0,0007
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,31 [0,12; 0,74]	0,87 [0,57; 1,85]* p=0,000005
СРБ, нг/мл	42,8 [22,4; 53,5]	314,2 [77,3; 325,7]* p=0,000005
VCAM, нг/мл	1257,6 [921,5; 1274,2]	1256,7 [1247,5; 2568]
ICAM, нг/мл	484,2 [318; 634,7]	1364,7 [1118; 1567,5]* p=0,00001
Селектин sL, нг/мл	1274 [1018; 1486,8]	1874,6 [1194; 2758,1]* p=0,000001
Cu/Zn-SOD, нг/мл	467,2 [287,6; 744]	624,7 [564,7; 834,7]* p=0,0001
Ангиотензин 2, пкг/мл	0,41 [0,16; 0,9]	1,58 [1,18; 2,18]* p=0,000001

Примечание: \* – статистически значимые изменения.

и год статистически значимо возрастает относительно значений показателя при поступлении, максимальное значение наблюдается через 6 месяцев (таблица 5).

Уровень АДМА возрастает в группе пациентов с работающими фистулами через 6 месяцев и снижается через год относительно пациентов при поступлении (таблица 6) ( $p<0,01$ ).

Согласно полученным результатам, уровень продуктов глубокого окисления белка (АОРР) у пациентов с тромбозом статистически значимо снижается от значения пациентов с работающими фистулами при поступлении (таблица 1) и статистически значимо возрастает в дальнейшем (таблица 4). АОРР статистически значимо нарастает в группе пациентов с тромбозом через месяц, 6 месяцев и год (таблица 5) ( $p<0,01$ ).

В сыворотке крови пациентов с тромбозом общая концентрация перекиси Oxystat возрастает через 12 месяцев (таблица 1). В сыворотке крови пациентов с тромбозом данный показатель статистически значимо возрастает через 6 месяцев и нарастает через год и становится статистически значимо выше, чем в

группе работающих фистул (таблица 5). Общая концентрация перекиси возрастает в группе пациентов с работающими фистулами через год относительно показателей пациентов при поступлении (таблица 6).

Сравнительный анализ полученных результатов демонстрирует увеличение уровня эндотелина-1 (таблица 1) в сыворотке крови пациентов с тромбозом относительно значений пациентов с работающими фистулами. Уровень эндотелина-1 возрастает в группе пациентов с тромбозом артериовенозной фистулы через 6 месяцев и продолжает увеличиваться через год (таблица 5). В группе пациентов с работающими фистулами уровень эндотелина-1 снижается через 6 месяцев относительно показателей пациентов при поступлении (таблица 6) ( $p<0,05$ ).

Концентрация С-реактивного белка статистически значимо выше у пациентов с тромбозом относительно значений пациентов с работающими фистулами через 1, 6 месяцев и 12 месяцев (таблица 1). Уровень С-реактивного белка статистически значимо нарастает через месяц к 12 месяцам ( $p<0,01$ ).

Таблица 5

**Сравнительный анализ биохимических показателей пациентов в группе с тромбозом нативной артериовенозной фистулы**

Параметр	При поступлении	1 месяц (n=16)	6 месяцев (n=16)	12 месяцев (n=16)
АДМА, мкмоль/л	0,59 [0,32; 0,78]	1,18 [0,63; 1,26]* $p_{1-2}=0,0002$	1,28 [0,78; 1,88]* $p_{1-3}=0,000005$ $P_{2-3}=0,04$	1,11 [0,17; 1,92]* $p_{1-4}=0,03$
АОРР, мкмоль/л	62,4 [54,7; 74,6]	75,8 [58,9; 118,5] * $p_{1-2}=0,03$	88,7 [59,7; 126]* $p_{1-3}=0,004$	118,2 [78,5; 180,4]* $p_{1-4}=0,000003$ $P_{2-4}=0,003$
Oxystat, ммоль/л	169,6 [73,5; 195,1]	118,5 [83,7; 194,5]	124,3 [98,4; 342,4]* $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,04$	158,4 [128,7; 621,7]* $p_{1-4}=0,04$ $p_{2-4}=0,002$
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,35 [0,25; 0,8]	0,47 [0,35; 0,49]	0,74 [0,49; 0,78]* $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,000007$	0,87 [0,57; 1,85]* $p_{1-4}=0,0001$ $p_{2-4}=0,000003$ $p_{3-4}=0,0007$
СРБ, нг/мл	38,5 [32,4; 43,8]	54,6 [48,1; 59,2]* $p_{1-2}=0,000003$	138,5 [68,4; 157,4]* $p_{1-3}=0,000003$ $p_{2-3}=0,000003$	314,2 [77,3; 325,7]* $p_{1-4}=0,000003$ $p_{2-4}=0,000003$ $p_{3-4}=0,0009$
VCAM, нг/мл	973,5 [825,6; 1115,6]	983,4 [926,3; 1138,7]* $p_{1-2}=0,04$	1128,4 [1122,5; 1381,6]* $p_{1-3}=0,000003$ $p_{2-3}=0,0002$	1256,7 [1247,5; 2568]* $p_{1-4}=0,000003$ $p_{2-4}=0,000003$ $p_{3-4}=0,02$
ICAM, нг/мл	875,7 [647,4; 895,4]	934 [748,5; 964,7]* $p_{1-2}=0,01$	1115,7 [987,5; 1287]* $p_{1-3}=0,000003$ $p_{2-3}=0,000003$	1364,7 [1118; 1567,5]* $p_{1-4}=0,000003$ $p_{2-4}=0,000003$ $p_{3-4}=0,00004$
Селектин sL, нг/мл	1134,7 [1118,7; 1506,3]	1755 [1255; 1807,4]* $p_{1-2}=0,0004$	1679,8 [1357,9; 2323,2]* $p_{1-3}=0,00005$	1874,6 [1194; 2758,1]* $p_{1-4}=0,00001$ $p_{2-4}=0,0001$
Cu/Zn-SOD, нг/мл	366 [286,1; 468,5]	438,4 [354,1; 568,4] * $p_{1-2}=0,004$	538,4 [389,1; 598,4]* $p_{1-3}=0,00003$ $p_{2-3}=0,02$	624,7 [564,7; 834,7]* $p_{1-4}=0,000003$ $p_{2-4}=0,00006$ $p_{3-4}=0,0004$
Ангиотензин-2, пкг/мл	0,13 [0,1; 0,25]	0,44 [0,18; 0,82] * $p_{1-2}=0,00003$	0,96 [0,74; 1,21]* $p_{1-3}=0,000003$ $p_{2-3}=0,000009$	1,58 [1,18; 2,18]* $p_{1-4}=0,000003$ $p_{2-4}=0,000003$ $p_{3-4}=0,000006$

Примечание: \* — статистически значимые изменения.  $p_{1-2}$  — статистически значимые отличия в группе пациентов через месяц относительно пациентов при поступлении,  $p_{1-3}$  — статистически значимые отличия в группе пациентов через 6 месяцев относительно пациентов при поступлении,  $p_{1-4}$  — статистически значимые отличия в группе пациентов через год относительно пациентов при поступлении,  $p_{2-3}$  — статистически значимые отличия в группе пациентов через 6 месяцев относительно пациентов через месяц,  $p_{3-4}$  — статистически значимые отличия в группе пациентов через год относительно пациентов через 6 месяцев,  $p_{2-4}$  — статистически значимые отличия в группе пациентов через год относительно пациентов через месяц.

У пациентов с тромбозом происходит адгезия лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов к активированному эндотелию с последующей их миграцией в очаг воспаления, о чем свидетельствует увеличение концентрации молекул межклеточной адгезии ICAM относительно показателей пациентов с работающими фистулами (таблица 1), при этом молекулы адгезии сосудистого эндотелия VCAM относительно показателей статистически значимо ниже при

поступлении и через месяц, а через 6 месяцев и год не отличаются (таблица 1). В группе пациентов с работающими фистулами ICAM снижается через 6 месяцев и год относительно пациентов при поступлении (таблица 6), VCAM повышается через месяц и снижается через 6 месяцев относительно показателей пациентов при поступлении (таблица 6). В итоге данное обстоятельство указывает на снижение иммунитета у пациентов, начавших получать лечение

гемодиализом и относительное его восстановление спустя 6 и в особенности, 12 месяцев.

Сравнительный анализ полученных результатов демонстрирует увеличение уровня селектина sL через месяц, 6 месяцев и год (таблицы 1, 2, 3, 4) в сыворотке крови пациентов с тромбозом относительно значений пациентов с работающими фистулами. В группе пациентов с тромбозом отмечается активное межклеточное взаимодействие через месяц, 6 месяцев и год, о чем свидетельствует статистически значимое повышение уровня селектина sL (таблица 5). Уровень селектина sL в группе пациентов с работающими фистулами возрастает через месяц относительно показателей при поступлении (таблица 6).

Концентрация супероксиддисмутазы в сыворотке крови пациентов с тромбозом статистически значимо ниже при поступлении и нарастает через год и становится больше относительно значений пациентов с работающими

фистулами (таблицы 1, 4). При этом данный показатель статистически значимо возрастает в группе пациентов с тромбозом через 1, 6 и 12 месяцев относительно показателей при поступлении (таблица 5). Концентрация Cu/Zn-SOD в группе пациентов с работающими фистулами возрастает через 6 месяцев относительно показателей при поступлении (таблица 6) ( $p < 0,01$ ).

У пациентов с тромбозом статистически значимо ниже концентрация ангиотензина-1 относительно показателей пациентов с работающими фистулами при поступлении и резко возрастает через 6 месяцев и год (таблицы 1-4) ( $p < 0,01$ ). В группе пациентов с работающими фистулами уровень ангиотензина-1 достоверно ниже, чем в группе с тромбозом. Концентрация ангиотензина-1 статистически значимо возрастает через 1 месяц в группе пациентов с работающими фистулами относительно показателей при поступлении (таблицы 5, 6).

Таблица 6

**Сравнительный анализ биохимических показателей пациентов с работающими фистулами (Me [min; max])**

Параметр	При поступлении	1 месяц (n=29)	6 месяцев (n=29)	12 месяцев (n=29)
АДМА, мкмоль/л	0,32 [0,21; 0,56]	0,3 [0,18; 0,48]	0,48 [0,18; 0,79]* $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,00009$	0,21 [0,13; 0,64]* $p_{1-4}=0,0004$ $p_{2-4}=0,008$ $p_{3-4}=0,00001$
АОРР, мкмоль/л	74,6 [58,7; 88,7]	72,8 [54,6; 88,6]	76,5 [54,6; 83,4]	62,4 [58,4; 82,5]
Оксистат, ммоль/л	124,8 [121,7; 138,4]	124,7 [115,8; 156,8]	138,5 [119; 168,5]	137,8 [98,5; 148,5]* $p_{1-4}=0,01$
Эндотелин 1, фмоль/мл	0,24 [0,14; 0,84]	0,32 [0,25; 0,74]	0,18 [0,11; 0,58]* $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,0003$	0,31 [0,12; 0,74]* $p_{2-4}=0,04$
СРБ, нг/мл	32,9 [27,8; 48,7]	34,2 [28,1; 58,6]	38 [28,4; 58,6]	42,8 [22,4; 53,5]
VCAM, нг/мл	1257,6 [1128,4; 1346,2]	1138,7 [1127,5; 1257,4]* $p_{1-2}=0,00001$	1286,4 [1026,7; 1434,7]* $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,00002$	1257,6 [921,5; 1274,2]* $p_{3-4}=0,0003$
ICAM, нг/мл	631,5 [371; 648,1]	548,1 [236,4; 748,4]	513,8 [281; 564,5]* $p_{1-3}=0,000007$ $p_{2-3}=0,01$	484,2 [318; 634,7]* $p_{1-4}=0,0001$
Селектин sL, нг/мл	1212 [118; 1328,1]	1364,7 [1134,7; 1432]* $p_{1-2}=0,0002$	1188 [1012; 1735]	1274 [1018; 1486,8]
Cu/Zn-SOD, нг/мл	434,7 [348; 486,9]	435 [341,2; 584,7]	536,1 [238,7; 782]* $p_{1-3}=0,00001$ $p_{2-3}=0,0002$	467,2 [287,6; 744]* $p_{3-4}=0,005$
Ангиотензин 2, пкг/мл	0,21 [0,15; 0,8]	0,33 [0,18; 0,74]* $p_{1-2}=0,02$	0,19 [0,14; 0,81]* $p_{2-3}=0,0006$	0,41 [0,16; 0,9]* $p_{3-4}=0,02$

Примечание: \* – статистически значимые изменения.  $p_{1-2}$  – статистически значимые отличия в группе пациентов через месяц относительно пациентов при поступлении,  $p_{1-3}$  – статистически значимые отличия в группе пациентов через 6 месяцев относительно пациентов при поступлении,  $p_{1-4}$  – статистически значимые отличия в группе пациентов через год относительно пациентов при поступлении,  $p_{2-3}$  – статистически значимые отличия в группе пациентов через 6 месяцев относительно пациентов при поступлении,  $p_{3-4}$  – статистически значимые отличия в группе пациентов через год относительно пациентов через 6 месяцев,  $p_{2-4}$  – статистически значимые отличия в группе пациентов через год относительно пациентов через месяц.

## Обсуждение

Одним из ключевых маркеров развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической болезнью почек является асимметричный диметиларгинин (АДМА), который, будучи ингибитором NO-синтазы, приводит к угнетению секреции оксида азота (II). Выведение свободного АДМА происходит путем гидролиза фермента — диметиларгинин-диметиламиногидролазы. Данный фермент содержится в почечной паренхиме, поэтому секреция оксида азота (II) снижается у пациентов с хронической болезнью почек в связи высоким уровнем АДМА [6].

Согласно данным C.R. Martens et al. [7], у детей, при минимальных изменениях функции почек и удовлетворительной скорости клубочковой фильтрации, уровень АДМА в плазме крови возрастал значительно. Данные изменения подтверждают развитие эндотелиальной дисфункции. В случае если хроническая болезнь почек у детей прогрессировала, авторы отмечают повышение значения асимметричного диметиларгинина и угнетение синтеза оксида азота (II), что приводит к развитию спазма сосудов и более глубокому повреждению почек. Накопление конкурентного АДМА, выявленное в ходе нашей работы, было ассоциировано с тромбозом нативной АВФ.

Продукты глубокого окисления белков (АОРР) представляют собой белковые дитиозин-содержащие продукты окислительного стресса, формирующиеся вследствие реакций между белками плазмы крови и хлорированными оксидантами. Накопление АОРР в плазме крови и почках является частой находкой у пациентов с ХБП. Более того, АОРР являются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП. Предыдущие клинические и экспериментальные исследования показали, что АОРР вовлечены посредством редокс-зависимых путей в структурные изменения при прогрессирующих нефропатиях, таких как гломерулонефрит, интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия. Появляется больше данных в пользу того, что АОРР являются новым классом ренальных патогенетических медиаторов при прогрессировании ХБП [8]. Зарегистрированное в рамках данной работы нарастание АОРР в группе пациентов с тромбозом через месяц, 6 и 12 месяцев может свидетельствовать о развитии окислительного стресса и его усугублении, что может играть важную роль в развитии осложнений ПСД. Более того, сывороточный уровень АОРР повышается на фоне прогрес-

сирования почечной недостаточности и тесно связан с процессами атеросклероза. Отмечена выраженная ассоциация между АОРР и уровнем С-реактивного белка, что свидетельствует о том, что АОРР могут быть вовлечены в патогенез воспаления на микроуровне, таким образом способствуя развитию атеросклероза у пациентов с ХБП [9]. Результаты нашей работы коррелируют с данными E. Gonzalez et al. [10], которые выявили, что у пациентов с повышением уровня АОРР более чем на 50% по сравнению с изначальным отмечалось более чем в 4,7 раза повышение рисков развития сердечно-сосудистых событий. Таким образом, АОРР могут служить важным независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП.

Окислительному стрессу отводится важное место в изучении патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с заболеваниями почек [11]. Выявленное нами повышение тотальной концентрации перекиси Охустат у пациентов с тромбозом может свидетельствовать о развитии окислительного стресса.

Согласно данным А.Н. Федосеева с соавт., высокая частота нарушений секреторной активности сосудистого эндотелия выражается в повышении уровня эндотелина-1 у пациентов с хронической болезнью почек, а уровень эндотелина-1 зависит от стадии ХБП [12].

В статье М.В. Кураповой с соавт. изучено состояние функции эндотелия у пациентов с хронической болезнью почек. Авторами обследованы с использованием различных иммуноферментных, биохимических и инструментальных методик 91 пациент с ХБП I–III стадии. В ходе работы авторы зарегистрировали повышение уровня эндотелина-1 и С-реактивного белка на фоне снижения скорости клубочковой фильтрации [13]. Повышение уровня эндотелина-1, зарегистрированное в рамках нашего исследования, было ассоциировано с осложненным течением ПСД.

Повышение уровня СРБ, наряду с угнетением продукции оксида азота (II), нарастанием уровня фактора фон Виллебранда, эндотелина-1, гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии — могут расцениваться как маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек [14]. Высокие уровни СРБ в нашей работе были ассоциированы с развитием тромбоза АВФ.

L-селектин, также известный как LECAM-1, и, в частности, растворимая функционально активная его форма, sL-селектин, принадлежит селектиновому семейству молекул адгезии. Вместе с ELAM-1 (E-селектин) и GMP-140

(Р-селектин) L-селектин опосредует взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками [15]. Тромбоциты крови уремических пациентов содержат высокий уровень Р-селектина и рецептора фибриногена РАС-1, что приводит к образованию агрегатов тромбоцитов с лейкоцитами, активных форм кислорода и тромбообразованию у пациентов с ХБП [16]. В то время как роль Р- и Е- селектинов была изучена в большей степени, меньше данных имелось о роли L-селектина. Повышение уровня sL-селектина, выявленное в ходе нашей работы, свидетельствует о том, что данный маркер ассоциирован с развитием осложненного течения ПСД у пациентов на гемодиализе, в частности, тромбозом нативной АВФ.

По данным М.Ш. Шамхалова и соавт. (2010), перечень факторов повреждения почек весьма большой: ангиотензин II, фибриноген, регулятор активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток, протеинурия, моноцитарный хемоаттрактантный протеин, различные молекулы адгезии, сосудистый эндотелиальный фактор роста, гомоцистеин, С-реактивный белок, интерлейкины, асимметричный диметиларгенин, фактор Виллебранда и др. [17]. Ангиотензин-2 стимулирует выработку реактивных форм кислорода из таких источников, как НАДФ-оксидаза и пути синтеза оксида азота; повышенная активность реактивных форм кислорода снижает активность оксида азота, что приводит к эндотелиальной дисфункции; ангиотензин-2 также прямым образом повышает экспрессию генов, ответственных за выработку провоспалительных молекул VCAM-1 и MCP-1 [18]. В нашей работе повышенные уровни ангиотензина-2, VCAM, ICAM, CRP были ассоциированы с развитием осложнений ПСД у пациентов на гемодиализе в виде тромбоза нативной АВФ.

### Заключение

Эндотелиальная дисфункция характерна для всех первичных диализных пациентов. Повышение маркеров дисфункции эндотелия после формирования постоянного сосудистого доступа ассоциировано с тромбозом нативной артериовенозной фистулы.

### Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Минздрава России.

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Этические аспекты

### Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Минздрава России.

### ЛИТЕРАТУРА

1. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015 Nov;66(5):884-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015
2. Akoh JA, Hakim NS. Preserving function and long-term patency of dialysis access. *Ann R Coll Surg Engl.* 1999 Sep; 81(5):339-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2503277/>
3. Калинин РЕ, Сучков ИА, Егоров АА, Медведева ОВ. Примеры нестандартных реконструкций постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов. *Новости Хирургии.* 2017; 25(1):87-92. doi:10.18484/2305-0047.2017.1.87
4. Olekowska-Florek W, Poubinska A, Baum E, Matecka M, Pyda M, Pawlaczyk K, Brborowicz A. Hemodialysis-induced changes in the blood composition affect function of the endothelium. *Hemodial Int.* 2014 Jul;18(3):650-6. doi: 10.1111/hdi.12148
5. Leivaditis K, Panagoutsos S, Roumeliotis A, Liakopoulos V, Vargemzeis V. Vascular access for hemodialysis: postoperative evaluation and function monitoring. *Int Urol Nephrol.* 2014 Feb;46(2):403-9. doi: 10.1007/s11255-013-0564-2
6. Aldámiz-Echevarría L, Andrade F. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease. *Int J Mol Sci.* 2012;13(9):11288-311. doi: 10.3390/ijms130911288
7. Martens CR, Edwards DG. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:267257. 9 p. doi: 10.4061/2011/267257
8. Cao W, Hou FF, Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2014 Nov;4(1):102-106. doi: 10.1038/kisup.2014.19
9. Yang XB, Hou FF, Wu Q, Zhou H, Liu ZR, Yang Y, Zhang X. Increased levels of advanced oxidation protein products are associated with atherosclerosis in chronic kidney disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2005 May;44(5):342-46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009002> [Article in Chinese]
10. Gonzalez E, Bajo MA, Carrero JJ, Lindholm B, Grande C, Sánchez-Villanueva R, Del Peso G, Díaz-Almiryn M, Iglesias P, Diez JJ, Selgas R. An increase of plasma advanced oxidation protein products levels is associated with cardiovascular risk in incident peritoneal dialysis patients: a pilot study. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:219569. doi: 10.1155/2015/219569
11. Саенко ЮВ, Шутов АМ. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у



больных с заболеваниями почек. Сообщение II. Клинические аспекты оксидативного стресса. *Нефрология и Диализ*. 2004;6(2):138-44. <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=46>

12. Федосеев АН, Кудрякова АС, Смирнов ВВ, Крутова ТВ, Елизова МГ. Эфферентная терапия в лечении эндотелиальной дисфункции у пациентов на разной стадии хронической болезни почек. *Перм Мед Журн*. 2012;29(4):98-104. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17966064>

13. Курапова МВ, Низямова АР, Ромашева ЕП, Давыдкин ИЛ. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек. *Изв Самар Науч Центра РАН*. 2013;15(3):1823-26. <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-u-bolnyh-hronicheskoy-boleznyu-pochek>

14. Мельникова ЮС, Макарова ТП. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казан Мед Журн*. 2015;96(4):659-64. doi: 10.17750/KMJ2015-659

15. Picker LJ, Warnock RA, Burns AR, Doerschuk CM, Berg EL, Butcher EC. The neutrophil selectin LECAM-1 presents carbohydrate ligands to the vascular selectins ELAM-1 and GMP-140. *Cell*. 1991 Sep 6;66(5):921-33. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90438-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90438-5)

16. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jan;29(1):29-40. doi: 10.1093/ndt/gft209

17. Шамхалова МШ, Курумова КО, Клефторова ИИ, Ситкин ИИ, Ильин АВ, Арбузова МИ, Гончаров НП, Кацья ГВ, Александров АА, Кухаренко СС, Шестакова МВ, Дедов ИИ. Факторы развития туболоинтерстициального повреждения почек у больных сахарным диабетом. *Диабет Непропатия*. 2010;(3):134-41 <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-razvitiya-tubolointerstitsialnogo-povrezhdeniya-pochek>

18. Morishita Y, Kusano E. The renin-angiotensin-aldosterone system in dialysis patients. In: Vijayakumar S, ed. Novel insights on chronic kidney disease, acute kidney injury and polycystic kidney disease. Intech; 2012. p. 113-25.

## REFERENCES

1. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015 Nov;66(5):884-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015

2. Akoh JA, Hakim NS. Preserving function and long-term patency of dialysis access. *Ann R Coll Surg Engl*. 1999 Sep; 81(5):339-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2503277/>

3. Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA, Medvedeva OV. Examples of non-standard reconstructions in hemodialysis patients with permanent vascular access *Novosti Khirurgii*. 2017 Jan-Feb;Vol 25(1):87-92 doi:10.18484/2305-0047.2017.1.87 (In Russ.)

4. Olekowska-Florek W, Poubinska A, Baum E, Matecka M, Pyda M, Pawlaczyk K, Brborowicz A. Hemodialysis-induced changes in the blood composition affect function of the endothelium. *Hemodial Int*. 2014 Jul;18(3):650-6. doi: 10.1111/hdi.12148

5. Leivaditis K, Panagoutsos S, Roumeliotis A, Liakopoulos V, Vargemzeis V. Vascular access for hemodialysis: postoperative evaluation and function monitoring. *Int Urol Nephrol*. 2014 Feb;46(2):403-9. doi: 10.1007/s11255-013-0564-2

6. Aldámiz-Echevarria L, Andrade F. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease. *Int J Mol Sci*. 2012;13(9):11288-311. doi: 10.3390/ijms130911288

7. Martens CR, Edwards DG. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:267257. 9 p. doi: 10.4061/2011/267257

8. Cao W, Hou FF, Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2014 Nov;4(1):102-106. doi: 10.1038/kisup.2014.19

9. Yang XB, Hou FF, Wu Q, Zhou H, Liu ZR, Yang Y, Zhang X. Increased levels of advanced oxidation protein products are associated with atherosclerosis in chronic kidney disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2005 May;44(5):342-46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009002> [Article in Chinese]

10. Gonzalez E, Bajo MA, Carrero JJ, Lindholm B, Grande C, Sánchez-Villanueva R, Del Peso G, Díaz-Almiryn M, Iglesias P, Díez JJ, Selgas R. An increase of plasma advanced oxidation protein products levels is associated with cardiovascular risk in incident peritoneal dialysis patients: a pilot study. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:219569. doi: 10.1155/2015/219569

11. Saenko YuV, Shutov AM. The impact of oxidative stress on cardiovascular pathology in patients with kidney diseases (Part II. Clinical aspects of oxidative stress). *Nefrologiia i Dializ*. 2004;6(2):138-44. <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=46> (In Russ.)

12. Fedoseev AN, Kudriakova AS, Smirnov V V, Krutova TV, Elizova MG. Efferent therapy in treatment of endothelial dysfunction in patients with different stages of chronic renal disease. *Perm Med Zhurn*. 2012;29(4):98-104. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17966064> (In Russ.)

13. Kurapova MV, Niziamova AR, Romasheva EP, Davydkin IL. Endothelial dysfunction at patients with kidneys chronic disease. *Izv Samar Nauch Tsentra RAN*. 2013;15(3):1823-26. <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-u-bolnyh-hronicheskoy-boleznyu-pochek> (In Russ.)

14. Mel'nikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan Med Zhurn*. 2015;96(4):659-64. doi: 10.17750/KMJ2015-659

15. Picker LJ, Warnock RA, Burns AR, Doerschuk CM, Berg EL, Butcher EC. The neutrophil selectin LECAM-1 presents carbohydrate ligands to the vascular selectins ELAM-1 and GMP-140. *Cell*. 1991 Sep 6;66(5):921-33. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90438-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90438-5) (In Russ.)

16. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jan;29(1):29-40. doi: 10.1093/ndt/gft209

17. Shamkhalova MSh, Kurumova KO, Klefortova II, Sitkin II, Il'in AV, Arbuzova MI, Goncharov NP, Katsiia GV, Aleksandrov AA, Kukharenko SS, Shestakova MV, Dedov II. Factor promoting development of renal tubulointerstitial lesion in patient with diabetes mellitus. *Diabet Nefropatiia*. 2010;(3):134-41 <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-razvitiya-tubolointerstitsialnogo-povrezhdeniya-pochek> (In Russ.)

18. Morishita Y, Kusano E. The renin-angiotensin-aldosterone system in dialysis patients. In: Vijayakumar S, ed. Novel insights on chronic kidney disease, acute kidney injury and polycystic kidney disease. Intech; 2012. p. 113-25.

**Адрес для корреспонденции**

390026, Российская Федерация,  
г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9,  
Рязанский государственный медицинский  
университет им. акад. И.П. Павлова,  
кафедра сердечно-сосудистой,  
рентгенэндоваскулярной,  
оперативной хирургии  
и топографической анатомии,  
тел.: +7 9038362417,  
e-mail: suchkov\_med@mail.ru,  
Сучков Игорь Александрович

**Сведения об авторах**

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рент-  
генэндоваскулярной, оперативной хирургии и топо-  
графической анатомии, Рязанский государственный  
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
г. Рязань, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>  
Сучков Игорь Александрович, д.м.н., профессор,  
профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентген-  
эндоваскулярной, оперативной хирургии и топогра-  
фической анатомии, Рязанский государственный  
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
г. Рязань, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>  
Егоров Андрей Александрович, к.м.н., соискатель  
кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваску-  
лярной, оперативной хирургии и топографической  
анатомии, Рязанский государственный медицин-  
ский университет имени академика И.П. Павлова,  
Рязань, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0003-0768-7602>  
Никифоров Александр Алексеевич, к.м.н., доцент,  
заведующий Центральной научно-исследователь-  
ской лабораторией, Рязанский государственный  
медицинский университет имени академика  
И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0003-0866-9705>  
Мжаванадзе Нина Джансугвна, к.м.н., доцент  
кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваску-  
лярной, оперативной хирургии и топографической  
анатомии, Рязанский государственный медицин-  
ский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань,  
Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

**Информация о статье**

*Поступила 19 марта 2019 г.  
Принята в печать 14 октября 2019 г.  
Доступна на сайте 1 ноября 2019 г.*

**Address for correspondence**

390026, The Russian Federation,  
Ryazan, Vysokovol'tnaya Str., 9,  
Ryazan State Medical University,  
Department of Cardiovascular,  
Endovascular, Operative Surgery  
and Topographic Anatomy.  
Tel.: +7 9038362417,  
e-mail: suchkov\_med@mail.ru,  
Igor A. Suchkov

**Information about the authors**

Kalinin Roman E., MD, Professor, Head of the  
Department of Cardiovascular, Endovascular, Operative  
Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State  
Medical University, Ryazan, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>  
Suchkov Igor A., MD, Professor of the Department  
of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery  
and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical  
University, Ryazan, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>  
Egorov Andrey A., PhD, Applicant of the Department  
of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery  
and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical  
University, Ryazan, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0003-0768-7602>  
Nikiforov Aleksander A., PhD, Associate Professor,  
Head of the Central Research Laboratory, Ryazan State  
Medical University, Ryazan, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0003-0866-9705>  
Mzhavanadze Nina Dzh., PhD, Associate Professor  
of the Department of Cardiovascular, Endovascular,  
Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan  
State Medical University, Ryazan, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

**Article history**

*Arrived: 19 March 2019  
Accepted for publication: 14 October 2019  
Available online: 1 November 2019*